Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik in Marburg
Komm. Direktor: Priv. Doz. Dr. D. Voß

Zur Rezidivprophylaxe des akuten rheumatischen Fiebers

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philippsuniversität Marburg an der Lahn

vorgelegt von

Christel Cronenberg
aus Usingen

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik in Marburg
Komm. Direktor: Priv. Doz. Dr. D. Voß

Zur Rezidivprophylaxe des akuten rheumatischen Fiebers

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philippsuniversität Marburg an der Lahn

vorgelegt von

Christel Cronenberg
aus Usingen

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Marburg
am: 10.11.69

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. P. Karlson
Referent: Frau Dozentin Dr. T. Behrend
Correferent: Prof. Dr. Schmid

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung und Fragestellung	1
Untersuchungsplan	5
Methodik	6
Ergebnisse	10
1. Serumspiegel nach einmaliger Gabe von jeweils 200 000 E Penicillin V-Kalium, Phenethicillin und Propicillin	10
2. Vergleich der Serumspiegel untereinander	11
3. Ausscheidung im Urin nach einmaliger Gabe von jeweils 200 000 E Penicillin V-Kalium und Propicillin	12
4. Tagesprofile	13
5. Vergleichende Untersuchungen über die Penicillinspiegel in Serum und Tonsillengewebe	14
Diskussion	15
Abbildungen 1-10	25-34
Tabellen 1-10	35-45
Zusammenfassung	46
Literaturverzeichnis	48

Einleitung und Fragestellung

Das akute rheumatische Fieber wird heute allgemein als eine Zweitkrankheit angesehen, die sich auf dem Boden wiederholter Infekte mit beta-haemolytischen Streptokokken der Gruppe A entwickelt. Es handelt sich um eine allergisch-hyperergische Reaktion des Mesenchyms. Eine große Gefahr ist die Neigung zu Rezidiven bei erneuten Streptokokkeninfekten.

Vor der antibiotischen Aera kam es in etwa der Hälfte der Fälle, bei Kindern sogar in bis zu 80 % der Fälle, im Anschluß an ein akutes rheumatisches Fieber zu einem Rezidiv. Mit jedem Rezidiv erhöht sich die Gefahr einer folgenschweren Herzbeteiligung. Aus diesem Grunde ist es heute keine Frage mehr, daß eine Rezidivprophylaxe generell notwendig ist. Unklarheiten bestehen aber oft noch darüber, bei welchen Patienten eine solche Prophylaxe durchzuführen sei, über welchen Zeitraum sie ausgedehnt werden müsse und vor allen Dingen, wie sie zu gestalten sei.

Nach Meinung der meisten Autoren ist eine prophylaktische Therapie grundsätzlich für alle Patienten obligat, bei denen ein rheumatisches Fieber, sei es mit oder ohne Carditis, festgestellt wurde.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die meisten Rezidive innerhalb der ersten 2 bis 5 Jahre nach Ausbruch des rheumatischen Fiebers auftreten, wird heute allgemein ein Fortführen der Prophylaxe bis zum 25. Lebensjahr bei Jugendlichen, bei Erwachsenen eine Prophylaxe von mindestens 5 Jahren, für notwendig gehalten. Dabei ist jedoch zu beachten, daß dies keine vollgültige Regel ist, denn noch nach Jahrzehnten kann ein Rheumafieber wieder aufflackern und zu einer Carditis führen. Deswegen befürworten manche Autoren eine lebenslange Prophylaxe

In jedem Einzelfalle muß das individuelle Risiko eines Rezidivs abgeschätzt werden, wobei als "rheumafördernde Faktoren" in Bezug auf ein Rezidiv zu nennen sind (5):

1.) Zustand nach rheumatischer Carditis,
2.) wiederholte Attacken von Rheumafieber,
3.) Neigung zu Infekten der oberen Luftwege,
4.) familiäre Belastung mit Rheumafieber,
5.) jugendliches Alter.

Erwachsene, bei denen jenseits des 35. Lebensjahres erstmals ein Rheumafieber auftritt und folgenlos ausheilt, sind weniger rezidivgefährdet, wenn die Umweltbedingungen günstig sind. Schlechte Wohnverhältnisse und insbesondere häufiger und enger Kontakt mit jugendlichen Streptokokkenträgern, wie bei Eltern und Erziehern und unter Kasernierungsbedingungen, bedeuten eine Exposition gegenüber Streptokokken-Infekten und sind damit als äußerst ungünstig zu bezeichnen.

In der Praxis wird die Frage nach der Dauer der Prophylaxe oft von dem Patienten selbst entschieden, der, vom Rheumafieber genesen und beschwerdefrei, nicht einsehen will, daß jetzt noch eine Behandlung mit Tabletten oder gar Injektionen für mehrere Jahre notwendig ist.

Die Rezidivprophylaxe ist grundsätzlich auf 2 verschiedenen Wegen möglich: als orale Prophylaxe und als Injektionsprophylaxe. Als Therapeuticum der Wahl gilt das Penicillin, wobei zahlreiche Erfahrungen sowohl mit oralen als auch mit injizierbaren Penicillinen vorliegen. Aus vielen Untersuchungen geht hervor, daß die 3- bis 4- wöchige Injektion von 1,2 Millionen Einheiten Benzathin-Penicillin intramuskulär am erfolgreichsten in der Verhütung von Rezidiven ist. Als Beispiel mag die Arbeit von ALBAM und Mitarbeitern (1) dienen, die in einer Langzeitstudie feststellten, daß die Rückfallquote

1.) unter Benzathin-Penicillin i.m. bei o,4 %,

2.) unter Sulfadiazin bei 2,8 %,

3.) unter Oralpenicillinen bei 5,5 %

liegt. Das Versagen der oralen Prophylaxe, das von den Autoren auf eine inadaequate Dosierung zurückgeführt wird, ist in erster Linie der falschen Auswahl des Präparates zur Last zu legen. Die Untersuchungen wurden mit Penicillin-G-Kalium in einer Dosierung von nur 2oo.ooo E täglich durchgeführt. Wie wir heute wissen, wird Penicillin-G nach oraler Zufuhr zum größten Teil im Magen zerstört, da es säurelabil ist. Zur oralen Applikation ist Penicillin-G deshalb nicht geeignet.

In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern haben wir an unserer Klinik gefunden (5), daß nach intramuskulärer Injektion von 1,2 Mill. E Benzathin-Penicillin wirksame Serumspiegel bei Erwachsenen sicher bis zu 14 Tagen und in einigen Fällen bis zu 3 Wochen vorliegen. Bei besonderer Gefährdung wiederholen wir deswegen in der Regel die Injektionen aller 14 - 18 Tage und in allen Fällen spätestens nach 3 Wochen. Vorteil der Injektionsprophylaxe ist der sichere Schutz maximal 3 Wochen. Diese Methode ist jedoch mit folgenden Nachteilen behaftet:

1.) Der Patient muß in regelmässigen Abständen alle 14 Tage bis 3 Wochen beim Hausarzt oder in der Klinik erscheinen.

2.) Die Injektionen sind oft schmerzhaft.

3.) In letzter Zeit sind nach Injektionen von Benzathin-Penicillin i.m. lebensbedrohliche Zwischenfälle mit akutem Kreislauf- und Atemstillstand bekannt geworden. ALBERT und THIELE (2) berichten in einer Arbeit über die Carditis-Rezidivprophylaxe über fünf derartige Fälle, von denen drei letal verliefen. Bei allen 5 Patienten, im Alter zwischen 23 und 4o Jahren, lag ein haemodynamisch bedeutsames Vitium vor. Es handelte sich also gerade um solche Patienten, bei denen eine intensive

Rezidivprophylaxe am dringlichsten ist. Als Ursache dieser akut bedrohlichen Zwischenfälle diskutieren die Autoren einen durch Penicillin bedingten allergischen Schock. Eine Sensibilisierung gegenüber Procain konnte ausgeschlossen werden.

Eine kritische Überprüfung der Vor- und Nachteile der Injektionsprophylaxe hat dazu geführt, daß wir an unserer Klinik die orale Prophylaxe bevorzugen. Gerade der letzte Punkt der oben aufgeführten Nachteile der Injektionsprophylaxe erscheint uns bemerkenswert, handelt es sich doch um eine lediglich vorbeugende Maßnahme, bei der die Gefahrenquote so niedrig als möglich gehalten werden sollte.

Für die orale Prophylaxe spricht:

1.) sie ist ungefährlicher,
2.) es besteht keine Abhängigkeit vom Arzt,
3.) sie ist nicht schmerzhaft,
4.) sie ist die Methode der Wahl bei haemodynamisch bedeutsamen Vitien.

Sie ist auch sicher, wenn eine adaequate Dosierung gewählt wird. Die noch heute vielerorts angewandte Gabe von 3 mal 2oo.ooo E eines Penicillin-G oral, wie sie auch 1957 von der World Health Organisation zur Rheumaprophylaxe empfohlen (16) und bisher nicht korrigiert wurde, ist auf keinen Fall ausreichend, da Penicillin-G nur zu einem geringen Teil resorbiert wird. Voraussetzung für jede orale Prophylaxe ist natürlich die Zuverlässigkeit und Pünktlichkeit des Patienten. Der einzige Nachteil sind die im Vergleich zu den injizierbaren Penicillinen hohen Kosten.

Um zu prüfen, inwieweit der Erfolg eines oral anwendbaren Penicillins von der Dosierung abhängig ist, gibt es grundsätzlich zwei Wege:

a) Die klinische Prüfung. Man verabreicht einer Gruppe von Patienten mit durchgemachtem Rheumafieber hohe Penicillin-Dosen und gibt gleichzeitig einer Kontrollgruppe eine entsprechend geringere Dosis. Die Ergebnisse sind dann statistisch zu vergleichen. Dieser Weg ist jedoch aus ethischen Gründen nicht gangbar, da ja die Kontrollgruppe einer schweren Gefahr ausgesetzt würde. Außerdem wären sehr große Patientenzahlen und eine Verlaufsbeobachtung über Jahrzehnte erforderlich.

b) Die experimentelle Prüfung durch Penicillin-Spiegel-Untersuchungen.

Zu folgenden Punkten sollte in der vorliegenden Arbeit Stellung genommen werden:

1.) Mit Hilfe von Penicillin-Spiegel-Untersuchungen war festzustellen, wie lange ein therapeutisch wirksamer Serumspiegel nach ein- oder mehrmaliger oraler Gabe eines bestimmten Penicillin-Präparates nachzuweisen ist.

2.) Die gebräuchlichen oral anwendbaren Penicilline sollten in ihrer Wirkung verglichen werden.

3.) Bei einer Reihe von Probanden sollte das Verhältnis von Serum- zu Gewebsspiegel überprüft werden.

Untersuchungsplan

Zunächst wurden die Serumspiegel nach einmaliger oraler Applikation verschiedener Penicilline verfolgt und gleichzeitig die Ausscheidung des betreffenden Penicillins im Harn gemessen. Es handelte sich überwiegend um gesunde Versuchspersonen, jedoch auch um Patienten mit akuter und chronischer Polyarthritis, die zunächst nüchtern waren und nach der ersten Bestimmung nach 3o Minuten frühstücken

durften. Sofort nach Entnahme wurde das Blut zentrifugiert und das gewonnene Serum eingefroren, um den Verlust von antibiotischer Aktivität zu verhindern. Ebenso wurde jede Urinportion sofort eingefroren und so bis zur Testung aufbewahrt. Die Serum- und Urinspiegel der verwandten oralen Penicilline wurden untereinander verglichen. In einzelnen Fällen wurden Kreuzversuche durchgeführt, d.h. die gleichen Probanden erhielten nacheinander die verschiedenen zu prüfenden Präparate.

Einer Gruppe von Probanden wurde ein orales Penicillin-Präparat dreimal über den Tag verteilt verabreicht und die Serumspiegel über 24 Std. verfolgt.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde vor einer Tonsillektomie Penicillin intramuskulär bzw. oral gegeben und die Penicillinspiegel im Tonsillengewebe und im Serum zum Zeitpunkt der Operation miteinander verglichen.

Methodik

Bei unseren Untersuchungen bedienten wir uns des Zylindertestes nach GROVE und RANDALL (1o). Diese Methode geht von der Erfahrung aus, daß bestimmte Penicillinmengen unter den gleichen Versuchsbedingungen - wie Nährbodenverhältnisse, Teststamm, Einsaatdichte, Bebrütung ect. - einen gleichgroßen Hemmhof hinterlassen und daß sich die Durchmesser der Hemmhöfe proportional der Penicillin-Konzentration ändern. Ist nun z.B. der Hemmhof einer unbekannten Penicillin-Konzentration ebenso groß wie derjenige mit 2 E/ml, so sind in der zu prüfenden Flüssigkeit 2 E/ml enthalten.

Für jeden Versuch wird eine sogenannte Penicillin-Standardreihe vorbereitet, d.h. es werden Lösungen mit bekanntem Penicillingehalt in fallender Konzentration hergestellt. Je nachdem, ob es sich

um Urin oder Serum handelt, werden die Verdünnungen der dazugehörigen Penicillin-Standardreihe mit Pufferlösung (Pufferstandard) oder mit gepooltem Serum (Serumstandard) vorgenommen. Die getrennte Vorbereitung eines Pufferstandards und eines Serumstandards ist notwendig, da die bei den verschiedenen Penidllin-Präparaten unterschiedliche Bindung an Serum-Albumin berücksichtigt werden muß. Da nur der freie, ungebundene Anteil des Penicillins wirksam ist, werden bei gleicher Penicillin-Konzentration die Hemmhofdurchmesser des Pufferstandards immer größer sein als die des Serumstandards.

Bei bereits geringfügigen Veränderungen der Zusammensetzung des Nährbodens oder der Schichtdicke, bzw. bei unterschiedlicher Einsaat oder ungleichmässiger Verteilung des Teststammes auf der Nährbodenplatte, kommt es zu Schwankungen der Hemmhofgröße. Aus diesem Grunde haben wir stets vier bis sechs Nährbodenplatten mit der gleichen Verdünnung des unbekannten Materials und des Penicillin-Standards beschickt und aus den gewonnenen Werten jeweils das arithmetische Mittel errechnet.

Als Teststamm verwandten wir zunächst Micrococcus pyog. var. aureus SG 511, später eine standardisierte Aufschwemmung von Bacillus subtilis-Sporen, Stamm ATCC 6633. Als Nährboden diente uns der fertige Agar Bacto Antib. Med. 2 aus den Difco-Laboratorien.

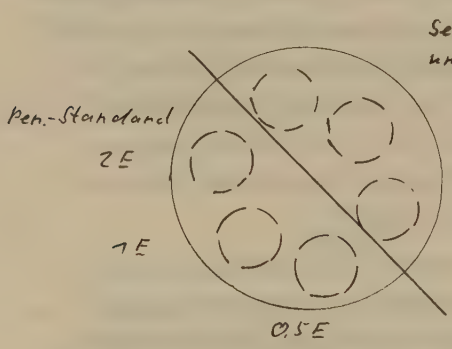
1.) Ansatz des Testes für die Bestimmung des Penicillin-Spiegels in Körperflüssigkeiten (Serum, Urin).

Auf einem völlig waagrecht stehenden Tisch werden 1o ml verflüssigten Agars in eine plane Petrischale ausgegossen. Stehenlassen bis zum Erkalten. Danach werden 5 ml verflüssigten Agars mit o,2 ml verdünnter Sporensuspension gut vermischt, auf den erstarrten Grundagar gegossen und durch vorsichtiges Bewegen gleichmässig

verteilt. Die optimale Verdünnung der Sporensuspension wurde in Vorversuchen ausgetestet. Erstarrenlassen auch des Deckagars. In der Zwischenzeit Vorbereiten der Penicillin-Standard-Verdünnungen.

Wir verwandten für eine Platte jeweils 2 E/ml. 1E/ml und o,5 E/ml, wobei wir die Verdünnungen bei Urin mit Pufferlösung, bei Serum mit gepooltem, zum Ausschluß einer Eigenhemmung vorher getesteten Serum vornahmen. Der zu untersuchende Urin wurde 1:1oo, bzw. 1:2oo verdünnt, das Serum wurde in der Regel unverdünnt verwandt.

Nach dem Erstarren des Deckagars Aufsetzen von 6 Metallzylindern in gleichmässigen Abständen und Beschicken der Platten nach folgendem Schema:



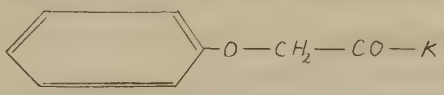
Nach 18-stündiger Bebrütung der so vorbereiteten Platten (bei Verwendung des SG 511 bei 37°, bei Bacillus subtilis bei 3o° werden die Hemmhofdurchmesser mit einer Schublehre gemessen und das arithmetische Mittel aus den gleichen Ansätzen berechnet. Die mit den Penicillin-Standardverdünnungen erzielten Hemmhofgrößen ergeben eine Gerade, an der sich dann der Penicillin-Gehalt der zu prüfenden Lösung ablesen läßt.

2.) Ansatz des Testes zur Penicillinspiegel-Bestimmung in Tonsillengewebe.

Sofort nach der Tonsillektomie wird die ganze Tonsille durch vorsichtiges Abtupfen von anhaftendem Blut befreit, vorhandenes Bindegewebe wird steril abpräpariert. Dann wird die Tonsille genau gewogen und, nach Zugabe der gleichen Gewichtsmenge physiologischer Kochsalzlösung, im Ultraturrax zerkleinert. Der entstandene homogene Gewebsbrei wird kräftig zentrifugiert und in der Überstehenden Flüssigkeit mit Hilfe des Zylindertestes, wie oben beschrieben, der Penicillin-Gehalt bestimmt.

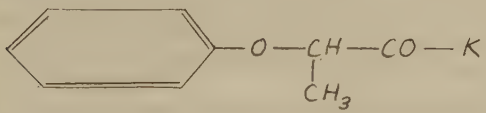
Folgende orale Penicilline wurden untersucht (Tabelle 10, nach AUHAGEN und WALTER (4)):

1.) Penicillin V-Kalium = Phenoxymethylpenicillin.



Dieses biosynthetische Penicillin wird durch die Salzsäure des Magens nicht zerstört. Es ermöglichte erstmals eine rationelle orale Penicillin-Anwendung. Etwa 55 % dieses Penicillins werden bei Körpertemperatur an das Serum-Eiweiß gebunden. Untere Nachweisgrenze bei o,o5 E/ml.

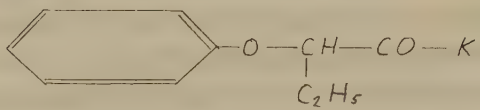
2.) Phenethicillin = Phenoxyaethylpenicillin.



Es ist dies das erste halbsynthetische Penicillin. Es besitzt ebenfalls eine gute Säurestabilität, wird aber besser von der Magen-Darm-Schleimhaut resorbiert als Penicillin V-Kalium. Dieser Vorteil wird jedoch durch eine relative Minderung der antibakteriellen Wirksamkeit wieder aufgewogen. Die Eiweiß-Bindung im Serum

liegt bei 7o %. Untere Nachweisgrenze bei o,o5 E/ml.

3.) Propicillin = Phenoxypropylpenicillin.



Ebenfalls ein säurestabiles halbsynthetisches Penicillin. Es zeigt eine weitere Verbesserung der Resorption nach oraler Verabreichung die den Nachteil einer relativen Wirkungsminderung übertrifft. Es wird zu etwa 8o - 85 % an die Serum-Eiweißkörper gebunden. Gegenüber Penicillinase besitzt es eine größere Widerstandsfähigkeit als Penicillin V und Phenethicillin. Untere Nachweisgrenze bei o,27 E/ml.

Ergebnisse

1.) Einmalige Gabe von jeweils 2oo.ooo E Penicillin V-Kalium, Phenethicillin und Propicillin.

FÜr PenicillinV-Kalium sind die an 17 Versuchspersonen ermittelten Wirkstoffkonzentrationen im Serum bei einer Dosierung von jeweils 2oo.ooo E in Tabelle 1 und Abbildung 1 zusammengestellt. 3o min. nach Applikation findet sich ein Durchschnittsspiegel von o,91 E/ml. Die maximalen Werte schwanken zwischen o,2 und 1,8 E/ml. Die Gipfelwerte sind bei 1o Probanden bereits nach 3o min., bei 6 Probanden nach 1 Std. und bei 1 Probanden erst nach 2 Std. erreicht.

Diese Streuung der Maximalwerte ist Ausdruck der individuell unterschiedlichen Resorption der oral verabreichten Penicilline, auf die LANGE (13) bereits 1956 hingewiesen hat. Er unterscheidet einen Früh-, Mittel- und Spätresorptionstyp. Bei dem leicht resor-

bierbaren Penicillin V-Kalium überwiegen zahlenmässig die Frühspiegel.

Die Einzelwerte von 14 Versuchspersonen nach einmaliger Gabe von je 2oo.ooo E Phenethicillin finden sich in Tab. 2 und Abb. 2. Auch hier lassen sich die verschiedenen Resorptionstypen nachweisen. Eine Std. nach Applikation liegt der Durchschnittsspiegel bei 1,o4 E/ml (o,5 - 2,7 E/ml), er liegt höher als der 3o min. - Wert. Bei einem Probanden sind bereits nach 2 Std., bei allen übrigen Versuchspersonen, mit einer Ausnahme, nach 4 Std. keine meßbaren Serumspiegel mehr vorhanden.

Prüft man die Serumspiegel nach einmaliger Gabe von 2oo.ooo E Propicillin, so findet man, daß die Wirkstoffkonzentrationen generell höher liegen als nach Verabreichung von Penicillin V-Kalium und Phenethicillin in gleicher Dosierung. Die Ergebnisse von 11 Probanden finden sich in Tab. 3 und Abb. 3. Die untere Nachweisgrenze liegt bei o,27 E/ml. Die Spitzenspiegel schwanken zwischen 2 und 3 E/ml, sie werden in der Mehrzahl der Fälle nach 1 Std. erreicht. Nach 4 Std. sind bei allen Versuchspersonen, bis auf 2 Ausnahmen, noch Spiegel um o,49 E/ml nachweisbar.

2.) Vergleich der Serumspiegel untereinander.

Vergleicht man die Mittelwertskurven der Serumspiegel, wie sie aus der oralen Applikation von 2oo.ooo E Penicillin V-Kalium, bzw. Phenethicillin, bzw. Propicillin resultieren, so sind die zu allen Meßzeiten deutlich höheren Konzentrationen von Propicillin zu erkennen. Die Propicillin-Kurve liegt in den einzelnen Meßpunkten etwa 2-4 mal höher als die Penicillin V-Kalium-Kurve und etwa 1,5-3 mal höher als die Phenethicillin-Kurve. Es zeigt sich bei allen drei Präparationen ein sehr steiler Anstieg, wobei bei Penicillin V-Kalium die Maximalwerte bereits nach 3o min., bei Phenethicillin und Propicillin erst nach 1 Std. erreicht werden, und ein relativ langsamer Abfall. Bei Penicillin V-Kalium und bei Phenethicillin sind bereits nach 4 Std. keine meßbaren Serumspiegel

mehr vorhanden, während bei Propicillin nach 4 Std. noch Werte um o,45 E/ml zu finden sind. Alle 3 Kurven verlaufen annähernd parallel.

Betrachtet man die Penicillin V-Kalium-Kurve und die Phenethicillin-Kurve des gleichen Probanden, so ist leicht zu erkennen, daß mit beiden Penicillin-Präparationen im Einzelfall sehr ähnliche Kurven gewonnen werden (Abb. 5, der bessern Übersicht halber sind nur die Kurven von 3 Probanden dargestellt). Die individuelle Fähigkeit zur Resorption bestimmt also den Verlauf der Penicillin-Kurve und nicht das gewählte Derivat. Das gleiche ergibt sich bei Vergleich der Penicillin V-Kalium- und der Propicillin-Kurve von einzelnen Probanden (Abb. 6, auch hier der besseren Übersicht wegen lediglich 3 Kurvenpaare).

3.) Ausscheidung im Urin nach einmaliger Gabe von jeweils 2oo.ooo E Penicillin V-Kalium und Propicillin.

Bei 8 bzw. 6 Probanden haben wir nach Gabe von jeweils 2oo.ooo E Penicillin V-Kalium bzw. Propicillin gleichzeitig mit der Bestimmung des Penicillingehaltes im Serum die Penicillinspiegel im 24-St.Urin untersucht. Die erste Messung erfolgte jeweils nach 2 Std., die letzte nach 24 Std. Die Ergebnisse dieser Untersuchung finden sich in Tab. 4 und 5 und in Abb. 7 und 8.

Als wesentliches Resultat zeigt sich, daß die Gesamtausscheidung in 24 Std. nach Propicillin deutlich höher liegt als nach Penicillin V-Kalium, obwohl der mittlere Serumspiegel nach Propicillin langsamer abfällt als nach Gabe von Penicillin V-Kalium. Insgesamt werden in 24 Std. von Propicillin 24 %, von Penicillin V-Kalium 17 % der verabreichten Menge ausgeschieden. Bei beiden Präparaten findet sich eine breite Streuung der Werte. Die Maximalwerte in jeweils einer Urinportion liegen bei Penicillin V-Kalium zwischen 9.ooo und 2o.ooo E, bei Propicillin zwischen

12.ooo und 29.ooo E.

Bei Betrachtung der Penicillin V-Kalium-Kurve fällt auf, daß die größte Ausscheidung bei allen Versuchspersonen, mit einer Ausnahme, bereits nach 2 Std. erreicht wird. Nach Propicillin erhält man einen insgesamt ähnlichen Kurvenverlauf, jedoch ist hier, neben einem ersten Ausscheidungshöhepunkt bis zur 2. Std., ein zweites Maximum um die 8. - 12. Std. deutlicher als nach Penicillin V-Kalium. In der Nacht - Urinportion finden sich bei Propicillin noch Werte zwischen 5.ooo und 3o.ooo E.

Insgesamt gesehen liegt die Ausscheidung in den ersten 4 Std. nach Propicillin deutlich niedriger als nach Penicillin V-Kalium im gleichen Zeitraum. Die genauen Werte finden sich in Tab. 6 und 7. Nach Verabreichung von Penicillin V-Kalium werden in den ersten 4 Std. im Mittel 59 %, von der 4. bis zur 24. Std. die restlichen 41 % der insgesamt ausgeschiedenen Menge gefunden. Propicillin zeigt bei seiner Ausscheidung ein umgekehrtes Verhalten, die Werte der gleichen Zeiträume betragen 39 bzw. 61 %.

4.) Tagesprofile (Abb.9)

Bei 4 Probanden haben wir jeweils dreimal 2oo.ooo E Propicillin über den Tag verteilt verabreicht und die Serum- und Urinspiegel verfolgt. Dabei zeigt sich, daß 24 Std. nach Gabe der ersten Dosis bei keinem Probanden ein meßbarer Serumspiegel mehr vorhanden ist. Die einzelnen Kurven sind deutlich dreigipflig. Bei allen 4 Versuchspersonen liegen jedoch der 2. und 3. Gipfel niedriger als der 1., obwohl die erneute Verabreichung zu einem Zeitpunkt erfolgte, an dem noch ein deutlich meßbarer Spiegel vorhanden war.

Der höchste Wert beträgt 2,6 E/ml und wird bereits nach 1 Std. erreicht. Bei einem Probanden sinkt der Serumspiegel nach 4 Std. auf o,45 E/ml ab, bei den übrigen Versuchspersonen liegt der niedrigste Wert um o,6 E/ml.

Die im Urin gemessenen Einheiten finden sich in Abb. 1o. Hier zeigen sich nach 24 Std. noch hohe Werte, die zwischen 2o.ooo und 8o.ooo E in der gesamten Nachturinportion schwanken. Die Gesamtausscheidung in 24 Std. liegt bei den einzelnen Probanden zwischen 3o und 6o % der verabreichten Menge.

5.) Vergleichende Untersuchungen über die Penicillin-Spiegel in Serum und Tonsillengewebe.

Bei 28 Probanden haben wir nach intramuskulärer Verabreichung von Penicillin G die Penicillinspiegel im Tonsillengewebe und im Serum gemessen. Die Injektionen erfolgten in der Regel am Vortage und 2-3 Std. vor der Tonsillektomie. Genaue Angaben über die verabreichte Menge, das Tonsillengewicht, die jeweilige Erkrankung des Patienten, evtl. Vorbehandlung mit anderen Antibiotica, die jedoch in allen Fällen mindestens 8 Std. vor der Operation abgeschlossen war, finden sich in Tab. 8. Es kam uns bei diesem Versuch lediglich darauf an, Serum- und Gewebespiegel zum gleichen Zeitpunkt zu erfassen.

In den untersuchten Tonsillen sind deutlich meßbare Spiegel vorhanden. Lediglich bei einem Probanden findet sich überhaupt kein Penicillin im Tonsillengewebe. Der Serumspiegel liegt bei diesem Patienten mit o,4 E/ml ebenfalls relativ niedrig. Es handelte sich um einen 7-jährigen Jungen, der wegen hyperplastischer Tonsillen beiderseits operiert wurde. Er erhielt am Vorabend und 2 Std. vor der Operation jeweils 6oo.ooo E Penicillin G intramuskulär. Bei den übrigen Probanden schwanken die Werte im Tonsillengewebe zwischen o,22 und 2,8 E/ml Eluat. Sie zeigen in der Regel eine deutliche Abhängigkeit vom jeweiligen Serumspiegel: hohe Penicillinspiegel im Serum korrelieren mit hohen Konzentrationen im Tonsilleneluat. In keinem Fall lag der Gewebespiegel ebenso hoch wie der Serumspiegel. Im Mittel sind in den Tonsillen die Werte von 3o % der im Serum vorhandenen Penicillinmenge enthalten, wobei die Werte bei den verschiedenen Probanden zwischen

1o und 8o %

der jeweiligen Serumkonzentration schwanken. Eine konstante Beziehung zwischen verabreichter Penicillinmenge einerseits und Serum- und Tonsillengewebespiegel andererseits ist nicht deutlich. Hier muß die Uneinheitlichkeit des Probandengutes berücksichtigt werden (Kinder - Erwachsene, unterschiedliche Vorbehandlung).

Bei weiteren 6 Probanden wurden die Serum- und Tonsillengewebespiegel nach Gabe von Propicillin gemessen (Tab. 9). Alle diese Versuchspersonen erhielten bereits eine Woche lang vor der Operation täglich 3 mal 4oo.ooo E Propicillin. Es zeigte sich, daß die in den Tonsillen gemessenen Penicillinspiegel etwa in gleicher Größenordnung liegen wie nach Verabreichung von Penicillin G intramuskulär. Verglichen mit den Serumspiegeln jedoch liegen sie bedeutend höher. Durchschnittlich sind im Tonsillengewebe etwa 79 % der im Serum gemessenen Penicillinmenge nachweisbar (im Vergleich zu 3o % nach Penicillin G). Die Serumwerte schwanken zwischen o,58 und o,96 E/ml.

Bei diesen beiden Untersuchungsreihen ist allerdings die sehr unterschiedliche Zahl der untersuchten Probanden zu berücksichtigen.

Diskussion

Die Pathogenese der akuten Polyarthritis ist zum großen Teil noch ungeklärt. Es besteht jedoch eine sichere Beziehung zu Infekten der oberen Luftwege mit beta-haemolytischen Streptokokken der Gruppe A. Es handelt sich um eine allergisch-hyperergische Gewebsreaktion, wofür unter anderem das zwei - bis dreiwöchige

Intervall zwischen Streptokokkeninfekt und Ausbruch des akuten rheumatischen Fiebers spricht. Ausdruck der spezifischen Antigen-Antikörper-Reaktion ist der Antistreptolysin-Titer, der eine große Bedeutung für die Diagnose des akuten rheumatischen Fiebers besitzt.

Seitdem die Rolle der beta-haemolytischen Streptokokken der Gruppe A bekannt ist, ist eine wirksame Prophylaxe des akuten rheumatischen Fiebers möglich. Bei Patienten mit durchgemachtem Rheumafieber gilt es, frühzeitig und energisch alle weiteren Streptokokkeninfekte, die sich gewöhnlich als Anginen und Rhinopharyngitiden abspielen, zu behandeln und so weitere rheumatische Schübe zu verhindern. Fokalinfektionen in chronisch-entzündlich veränderten Tonsillen oder latente Sinusitiden usw.müssen behandelt werden. Die Tonsillektomie, die lediglich bei chronischer Tonsillitis erfolgreich ist, hat immer nur im Intervall und unter Penicillinschutz zu erfolgen.

Die moderne Rückfallprophylaxe umfaßt im wesentlichen die systematische Verordnung von Penicillin, bei Penicillin-Allergie von Sulfonamiden. Die Untersuchungen über die Rezidivprophylaxe sind zahlreich (6, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 2o, 21). Wie aus einer großen Übersicht hervorgeht, hat die orale Penicillin-Prophylaxe enttäuscht (1). Die Rückfallquote liegt danach unter Benzathin-Penicillin i.m. bei o,4 %, unter den Oral-Penicillinen jedoch bei 5,5 %.

Aus unserer Arbeit geht hervor, daß das Versagen der oralen Prophylaxe ein Problem der Auswahl des Penicillin-Derivates und seiner Dosierung ist. NAUMANN (17) stellte bereits 1962 fest, daß, obwohl im Schriftum der letzten Jahre mehrfach darauf hingewiesen worden ist, diese Tatsache bisher in den Dosierungsrichtlinien und Prospekten der pharmazeutischen Industrie nicht genügend berücksichtigt worden ist.

Wie andere Untersucher, so stellten wir bei unseren Versuchen eine außerordentlich große Streubreite der Serumkonzentrationen fest. Nach einmaliger oraler Verabreichung von jeweils 2oo.ooo E schwanken die maximal erreichbaren Serumkonzentrationen zwischen o,2 und 1,8 E/ml nach Penicillin-V-Kalium, zwischen o,5 und 2,7 E/ml nach Phenethicillin und zwischen 2 und 3 E/ml nach Propicillin. Aber individuelle Unterschiede sind nicht nur deutlich in Bezug auf die Spitzenspiegel, sondern zeigen sich auch in der Zeitdauer, während der ein therapeutisch wirksamer Serumspiegel überhaupt vorhanden ist. So sind z.B. sowohl nach Penicillin-V-Kalium als auch nach Phenethicillin bei jeweils einem Probanden bereits nach 2 Std. keine meßbaren Serumspiegel mehr vorhanden, während bei allen übrigen Versuchspersonen die Werte zu diesem Zeitpunkt noch um o,5 E/ml liegen.

Für die Therapie der Infektionen mit beta-haemolytischen Streptokokken der Gruppe A verlangt man allgemein einen Serumspiegel von mindestens o,o3 E/ml. Es kann also wohl noch ein therapeutisch wirksamer Spiegel da sein, auch wenn der Serumspiegel bereits unter die meßbare Grenze abgesunken ist. Die individuellen Unterschiede in der Höhe der Spitzenspiegel und der Zeitdauer der Nachweisbarkeit des Penicillins im Serum sind Ausdruck der individuell unterschiedlichen Resorption, Verteilung im Organismus und Ausscheidung. Nach einmaliger Gabe von 2oo.ooo E werden nach Phenethicillin und nach Propicillin die Maximalwerte nach 1 Std. erreicht, nach Penicillin-V-Kalium schon nach 3o min. LANGE (13) unterscheidet einen Früh-, Mittel- und Spätresorptionstyp. Aus den Abbildungen 5 und 6 wird ersichtlich, wie stark das gewonnene Kurvenbild im Einzelfall von der individuellen Voraussetzung zur Resorption bestimmt wird. Bei zwei verschiedenen Penicillin-Derivaten, die den Probanden an verschiedenen Tagen verabreicht werden, verlaufen die Kurven annähernd parallel. Nach NAUMANN (17) liegen bereits infolge der unterschiedlich starken Resorptionsverluste die mit Penicillin-V-Kalium oral erzielten in-vivo-Wirkstoffkonzentrationen etwa fünfmal niedriger als nach parenteraler Verabreichung von Penicillin G in gleicher Dosierung. Um mit Penicillin-V-Kalium einen

Serumspiegel zu erzielen, der dem Penicillin G intramuskulär wirkungsaequivalent ist, mUßte daher fUr die Dosierung der oralen Penicillin-Therapie der Faktor 5 eingefUhrt werden.

Durch die Tatsache der stark unterschiedlichen Resorptionsverhältnisse wird natUrlich die Festlegung eines zu erwartenden durchschnittlichen Dauerspiegels sehr erschwert. Wesentlich ist es, keinesfalls allein von den Spitzenspiegeln einiger Probanden, die optimal resorbieren, auszugehen, sondern sich eher an den niedrigeren Spiegeln zu orientieren. Nur so kann eine ausreichende therapeutische Reserve fUr die Mehrzahl der Patienten gesichert werden (17).

Aufgrund der durchgefUhrten Spiegelbestimmungen kann nach oraler Verabreichung von 2oo.ooo E Penicillin V-Kalium bzw. Phenethicillin (Abb. 1 und 2) mit therapeutisch wirksamen Serumspiegeln Uber drei, in einigen Fällen Uber vier Std. gerechnet werden. Dies bedeutet, daß bei einer Applikation von 3 mal 2oo.ooo E Penicillin V-Kalium bzw. Phenethicillin, oder gar bei einer Dosierung von jeweils 2 mal 2oo.ooo E, wie vielerorts in der Prophylaxe noch angewandt, die wirksamen Serumspiegel erheblich unterschritten werden. Da jedoch in der Rheumaprophylaxe zur Abwendung und Bekämpfung von Infekten mit beta-haemolytischen Streptokokken der Gruppe A konstante Serumspiegel notwendig sind, ist erst bei einer Dosierung von 4 bis 5 mal 2oo.ooo E Penicillin V-Kalium bzw. Phenethicillin eine optimale Wirkung fUr die Mehrzahl der Patienten gewährleistet. BROWN et al. (7) haben die Serumkonzentrationen nach oraler Verabreichung von 6o, 12o, 24o, 48o und 1.2oo mg Penicillin V gemessen. Dabei zeigt sich, daß die Zeitdauer, während der Penicillin im Serum nachweisbar ist, durch größere Einzeldosen nur geringfUgig oder garnicht verlängert wird.

Eine Erhöhung der Einzeldosis spiegelt sich lediglich in einer Erhöhung der Maximalwerte wider. Es ist also von der Verabreichung größerer Einzeldosen kein Nutzen im Sinne eines konstanteren Serumspiegels zu erwarten.

Die Serumspiegel nach oraler Verabreichung von 2oo.ooo E Propicillin liegen etwa 2 bis 4 mal höher als nach Applikation von Penicillin V-Kalium und etwa 1,5 bis 3 mal höher als nach Phenethicillin in gleicher Dosierung (Abb. 4). NAUMANN (17) sieht in der Einführung des Propicillins eine wesentliche Verbesserung der oralen Rheumaprophylaxe, da Propicillin erheblich vollständiger resorbiert wird als Penicillin V-Kalium und Phenethicillin. Die erreichbaren Serumkonzentrationen liegen in einer Größenordnung, die den Wirkstoffkonzentrationen nach parenteraler Verabreichung von Penicillin G ungefähr entsprechen.

Günstigere Resultate als Penicillin V-Kalium und Phenethicillin ergibt das Propicillin auch in Bezug auf die Zeitdauer, während der wirksame Spiegel im Serum nachweisbar sind. Die untere Erfassungsgrenze liegt bei o,26 E/ml. Nach einmaliger Gabe von 2oo.ooo E (Abb.3) sind bei allen Probanden, mit einer Ausnahme, nach 4 Std. noch Serumspiegel von im Durchschnitt o,48 E/ml vorhanden. Mit einer Gabe von 3 x 2oo.ooo E, in 4- bis 5-stündigen Abständen über den Tag verteilt verabreicht, wäre demnach ein therapeutisch wirksamer Spiegel gewährleistet. Bei der Überprüfung von Tagesprofilen zeigt sich jedoch, daß nach 24 Std. der Serumspiegel unter die untere Erfassungsgrenze abgesackt ist. Wie in Abb. 9 dargestellt, haben wir zur Bestimmung der Tagesprofile 3 mal 2oo.ooo E Propicillin über den Tag verteilt verabreicht und die letzte Bestimmung 24 Std. nach Applikation der ersten Dosis vorgenommen. Um dieses einmalige stärkere Absinken des Serumspiegels zu umgehen, ist es angezeigt, 4 mal 2oo.ooo E Propicillin täglich zu verabreichen und die letzte Dosis am späten

Abend, etwa vor dem Schlafengehen, einnehmen zu lassen. Auf diese Art und Weise ist ein kontinuierlicher therapeutischer Serumspiegel für die Mehrzahl der Patienten gesichert und die Gefahr wiederholter Streptokokkeninfekte auf ein Mindestmaß reduziert.

Bei Betrachtung der Tagesprofil-Kurven (Abb. 9) ist auffallend, daß beiallen 4 Probanden der 2. und 3. Gipfel niedriger liegen als der 1., obwohl die erneute Verabreichung des Medikamentes jeweils zu einem Zeitpunkt erfolgte, an dem noch ein deutlich meßbarer Serumspiegel vorhanden war. Diese Tatsache könnte folgendermaßen erklärt werden:

1.) Die Überprüfung der Tagesprofile einiger Probanden war als orientierende Untersuchung gedacht, wobei die wesentliche Fragestellung die war, ob bei einer bestimmten Dosierung der therapeutisch wirksame Serumspiegel unterschritten wird. Während der ersten 4 Std. haben wir bei unseren Probanden stündlich Blut entnommen. In der zweiten Hälfte des Versuches waren die Zeitabstände zwischen den einzelnen Blutentnahmen größer, sodaß möglicherweise ein 2. und 3. Gipfelpunkt überschritten waren.

2.) Durch einen über längere Zeit aufrecht erhaltenen Penicillinspiegel von gewisser Höhe könnte ein verstärkter Übertritt in die Gewebe erfolgen.

3.) Verstärkte Urinausscheidung. Diese Annahme wird jedoch durch die gleichzeitige Bestimmung der Penicillin-Urinspiegel nicht voll unterstützt, da lediglich bei 2 Probanden eine verstärkte Ausscheidung im Urin während der zweiten Versuchshälfte nachweisbar ist.

Weiterführende Untersuchungen sind hier notwendig.

Bei der Herstellung der Penicillin-Standardreihen wird die Verdünnung mit Puffer oder mit gepooltem Serum vorgenommen, je nachdem, ob Penicillin-haltiger Urin oder Penicillin-haltiges Serum untersucht werden soll. Bei gleicher Einheiten-Anzahl sind die Hemmhofdurchmesser im Urin erheblich größer als im Serum. Diese unterschiedliche Hemmhofgröße ist Folge der Eiweißbindung des Penicillins. Da im Serum ein bestimmter Anteil des Penicillins an Serum-Albumin gebunden ist, so kann beim Plattentest nur der freie Anteil des vorhandenen Penicillins ungehindert in die Agarschicht vordringen, während der an Eiweiß gebundene Anteil nur langsamer diffundieren kann. Als Folge der Eiweiß-Bindung wird daher der Hemmhofdurchmesser mit Serum kleiner sein als mit einer gleich konzentrierten Lösung in Puffer.

Die Bindung an die Serum-Eiweißkörper ist bei den verschiedenen Penicillinen unterschiedlich. So liegt bei 37° C Penicillin V-Kalium zu 55 % in gebundener Form vor, Phenethicillin zu 7o % und Propicillin zu 8o - 85 % (nach AUHAGEN und WALTER, 4). Die Eiweiß-Bindung hängt ab von der Struktur der Penicilline, der Temperatur des Serums und der Penicillin-Konzentration (19). Mit Hilfe von Dialyse-Methoden kann sie experimentell exakt bestimmt werden. Annäherungsweise ist jedoch auch eine Bestimmung des freien und gebundenen Penicillin-Anteils mittels des Plattentestes möglich, indem man aus den unterschiedlichen Hemmhofgrößen bei Verwendung von Serum und Puffer den Anteil des freien Penicillins errechnet. So kann aus jeder Puffer- und Serum-Standardreihe die Eiweißbindung eines Penicillins für die betreffenden Konzentrationen errechnet werden.

Die Frage, welchen Einfluß die Eiweiß-Bindung auf die Heilwirkung der Präparate hat, ist weitgehend ungeklärt (19).

Vergleichende Untersuchungen über die renale Ausscheidung von Penicillin V-Kalium und Propicillin zeigen, daß 24 Std. nach Verabreichung einer Dosis von jeweils 2oo.ooo E Penicillin V-Kalium zu rund 17 %, Propicillin zu rund 24 % ausgeschieden ist. Es ergeben sich interessante Unterschiede, diejedoch gut mit den entsprechenden Penicillin-Konzentrationen im Serum korrelieren. Propicillin, mit dem hohe Serumkonzentrationen erzielt werden, nach dessen Verabreichung die Serumwerte eine nur langsam abfallende Kurve ergeben, wird nur verzögert durch die Niere eliminiert. In den ersten 4 Std. nach Verabreichung von 2oo.ooo E werden lediglich 39 % der insgesamt ausgeschiedenen Menge im Urin gefunden, erst von der 5. - 24. Std. die restlichen 61 %. Bei Penicillin V-Kalium liegen die Verhältnisse genau umgekehrt. Hier werden in den ersten 4 Std. rund 59 %, bis zur 24. Std. die restlichen 41 % der insgesamt ausgeschiedenen Menge mit dem Urin eliminiert. AUHAGEN et al. (3) haben bei Versuchen mit Kaninchen abweichende Ergebnisse erhalten. Im Gegensatz zum Menschen scheidet das Kaninchen innerhalb von 3 Std. Propicillin in größerer Menge mit dem Harn aus als Penicillin V-Kalium. Die Autoren führen dies auf abweichende Ausscheidungsverhältnisse für bestimmte Stoffe beimanchen Tierarten zurück.

Bei der Elimination mit dem Urin ist zu beachten, daß man mit dem Plattentest lediglich die antibakteriell wirksame Form des ausgeschiedenen Penicillins erfaßt. Über die Ausscheidung des Antibioticums in chemisch abgewandelter Form, die zum Verlust der antibiotischen Aktivität geführt hat, sagen diese Untersuchungen nichts aus.

Voraussetzung für die Wirksamkeit eines jeden Präparates ist, daß es am Ort der Infektion, also im Gewebe, in hinreichend hoher Konzentration vorhanden ist. Die Bestimmung der Gewebskonzentration eines Präparates und seine Beziehung zur Konzentration im

Serum ist deswegen für die Therapie besonders wichtig. So wie die Penicilline im Serum sowohl in gebundener als auch in freier Form vorliegen, so wird auch im Gewebe das Penicillin zum Teil an die Gewebs-Eiweißkörper gebunden sein, zum Teil in freier Form vorhanden sein. Da Infektionen an den Tonsillen beim akuten rheumatischen Fieber eine große Rolle spielen, ist die Untersuchung der Penicillin-Spiegel im Tonsillengewebe von besonderem Interesse.

Die nach Verabreichung von Penicillin G intramuskulär und Propicillin oral in den Tonsillen gemessenen Gewebespiegel liegen annähernd in der gleichen Größenordnung (um o,6 E/ml Eluat). Vergleicht man diese Werte jedoch mit den dazugehörigen Serumwerten, so zeigt sich, daß die Differenz zwischen Serum- und Tonsillengewebespiegel nach Propicillin bedeutend kleiner ist als nach Penicillin G. Nach Propicillin finden sich im Tonsilleneluat rund 7o % der durchschnittlich im Serum gemessenen Spiegel, nach Penicillin G rund 3o %. Dies bedeutet, daß Propicillin viel besser in die Gewebe diffundiert als Penicillin G. Mit beiden Präparaten jedoch sind im therapeutischen Bereich liegende Wirkstoffspiegel im Tonsillengewebe zu erzielen. Wenn man davon ausgeht, daß nach Verabreichung von Penicillin keine Anreicherung in einem bestimmten Organ stattfindet (3), so darf geschlossen werden, daß auch in anderen Organen genügend hohe Gewebskonzentrationen zu erwarten sind.

Die Rezidivprophylaxe des akuten rheumatischen Fiebers umfaßt im wesentlichen die Verhütung und Bekämpfung wiederholter Streptokokkeninfekte. Neben der Fokalsanierung ist eine medikamentöse Prophylaxe, vorwiegend mit Penicillinen, in jedem Falle angezeigt. Da die Prophylaxe mit Benzathin-Penicillin intramuskulär

Nachteile hat, bevorzugen wir mit anderen Autoren (8, 16) die orale Prophylaxe, die bei allen Patienten mit haemodynamisch bedeutsamem Vitium als Therapie der Wahl zu gelten hat. Aufgrund unserer Untersuchungen können wir das folgende therapeutische Vorgehen empfehlen:

Als das beste oral anwendbare Penicillin hat sich das Propicillin erwiesen. Bei einer Dosierung von 4 mal 2oo.ooo E, gleichmässig über den Tag verteilt verabreicht, sind kontinuierliche, im therapeutischen Bereich liegende Wirkstoffkonzentrationen sowohl im Serum als auch im Gewebe für die Mehrzahl der Patienten gewährleistet.

Bei Anwendung von Penicillin V-Kalium oder Phenethicillin sollte aus Sicherheitsgründen, damit die Wirkstoff-Konzentrationen nicht unter ein therapeutisches Minimum absinken, eine Dosis von 4 - 5 mal 2oo.ooo E täglich gegeben werden.

Was die Dauer der Prophylaxe anlangt, so sind wir uns darüber im klaren, daß allgemein gültige Regeln nicht aufgestellt werden können. Da jedoch die meisten Rezidive innerhalb der ersten 5 Jahre nach Ausbruch des akuten rheumatischen Fiebers und bei Jugendlichen auftreten, halten wir eine prophylaktische Behandlung über 5 Jahre und bei Jugendlichen bis zum 25. Lebensjahr für unbedingt erforderlich.

Wir glauben, daß bei einem solchen therapeutischen Vorgehen mit Hilfe der oralen Penicilline die Zahl der Rezidive eines akuten rheumatischen Fiebers auf ein Mindestmaß reduziert werden kann. Voraussetzung ist natürlich die Zuverlässigkeit und verständnisvolle Mitarbeit des Patienten selbst. Nur durch gemeinsames Bemühen von Arzt und Patient kann es gelingen, die rheumatischen Herzschädigungen zwar nicht gänzlich auszurotten, aber doch zu einem guten Teil zu verhüten.

Abb. 1

Serumspiegel nach 200 000 E Penicillin V-Kalium

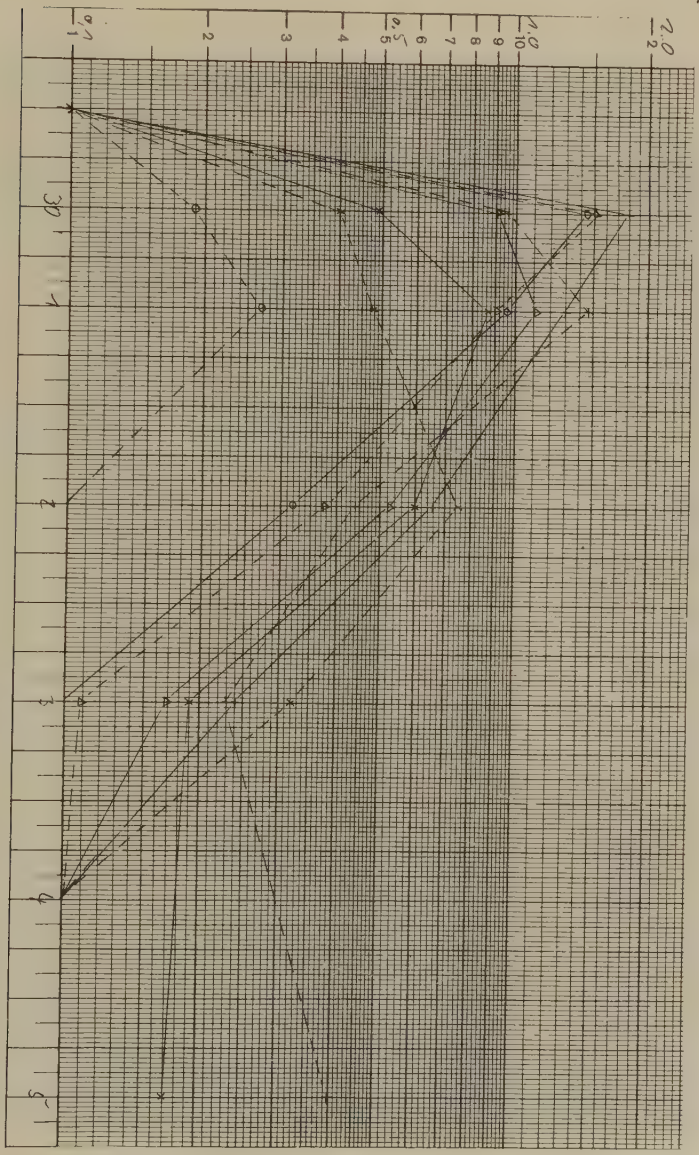


Abb. 2

Serumspiegel nach 200 000 E Phenethicillin

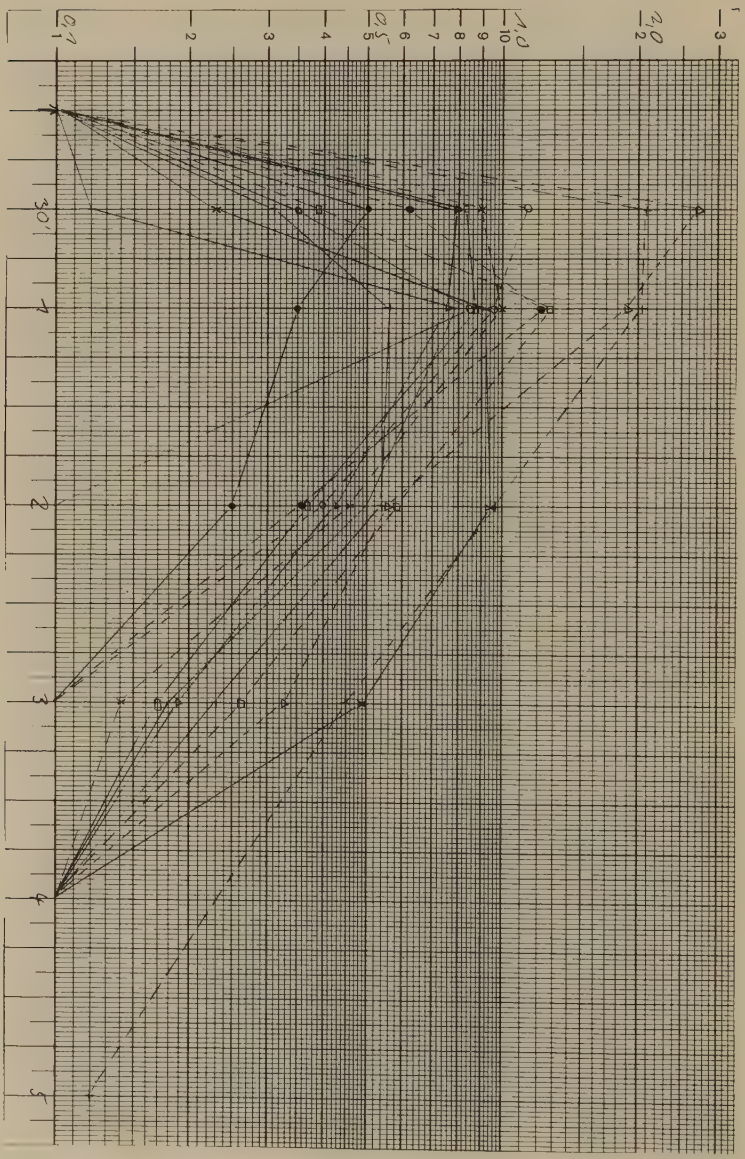


Abb. 3
Serumspiegel nach 200 000 E Propicillin

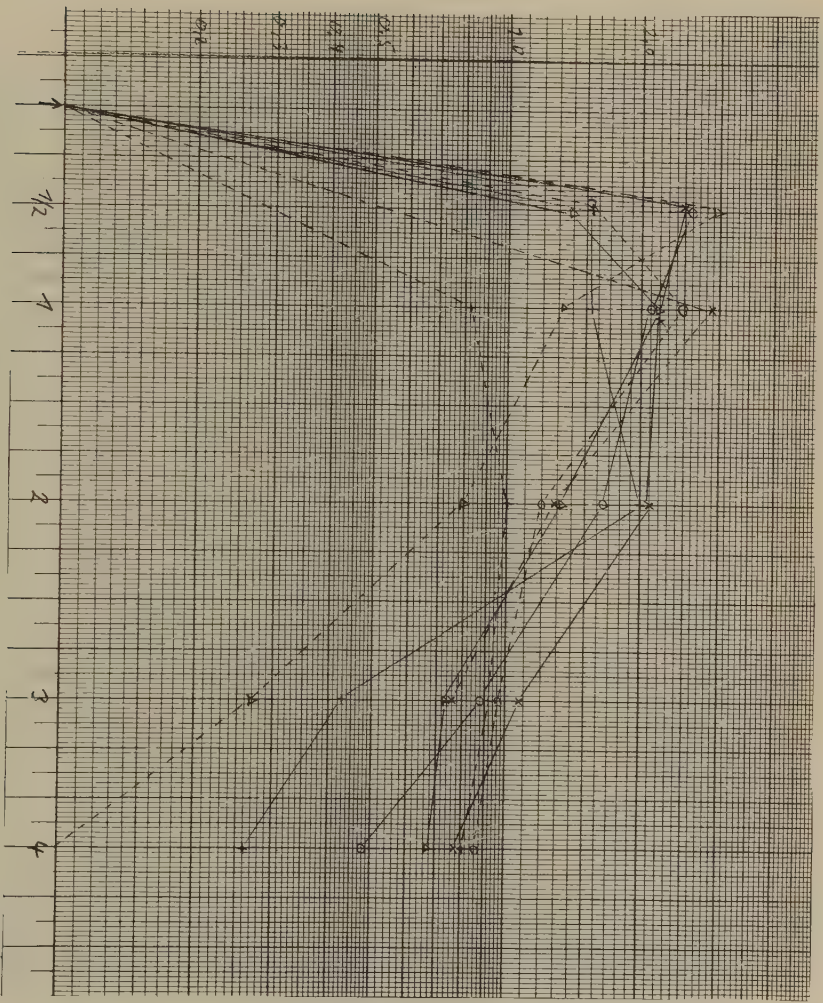


Abb. 4

Vergleich der Serumspiegel nach Verabreichung von Phenethicillin, Penicillin V-Kalium und Propicillin (Mittelwertskurven)

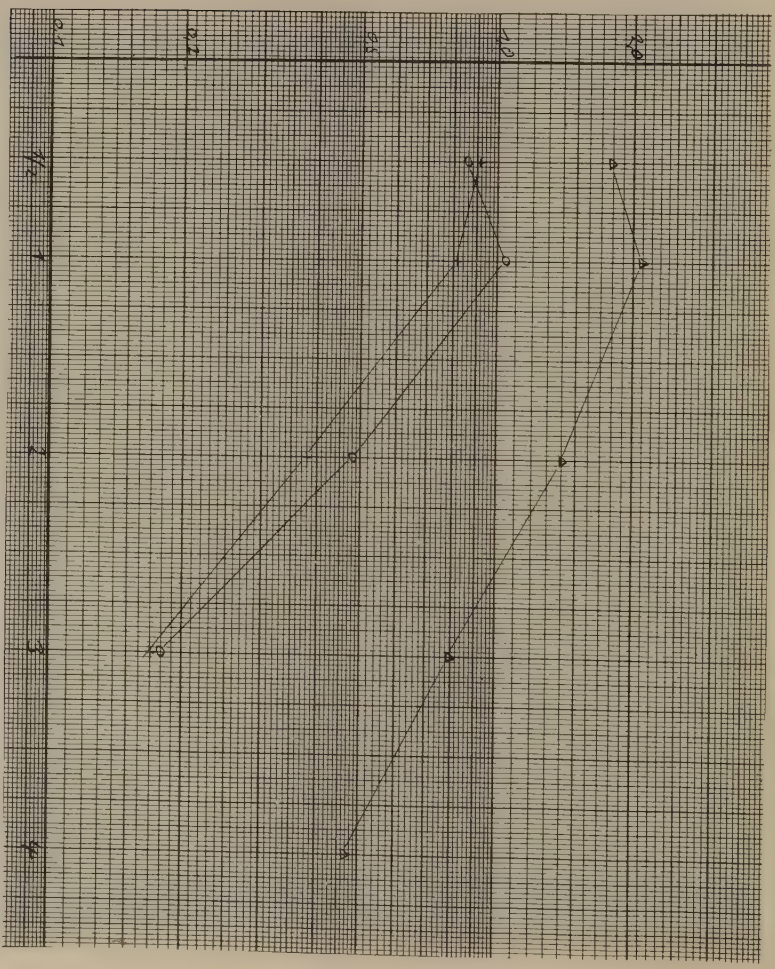
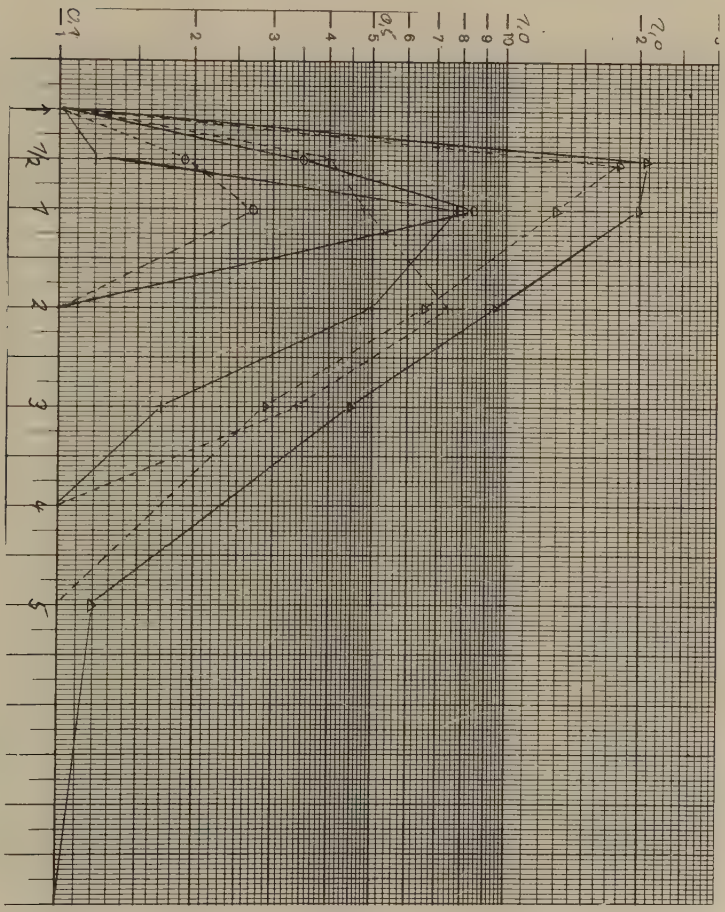


Abb. 5

Serumkurven von jeweils dem gleichen Probanden nach Verabreichung von 200 000 E Phenethicillin bzw. Penicillin-V-Kalium

1. +——+ Phenethicillin
   +- - - -+ Pen.-V-Kalium
2. Δ——Δ Phenethicillin
   Δ- - - -Δ Pen.-V-Kalium
3. O——O Phenethicillin
   O- - - -O Pen.-V-Kalium

E/ml



Zeit in Stunden

Abb. 6

Serumkurven von jeweils dem gleichen Probanden nach Verabreichung von 200 000 E Propicillin bzw. Penicillin V-Kalium

1. x——x Propicillin
   x- - -x Pen.-V-Kalium
2. ●——● Propicillin
   ●- - -● Pen.-V-Kalium
3. △——△ Propicillin
   △- - -△ Pen.-V-Kalium
4. ○——○ Propicillin
   ○- - -○ Pen.-V-Kalium

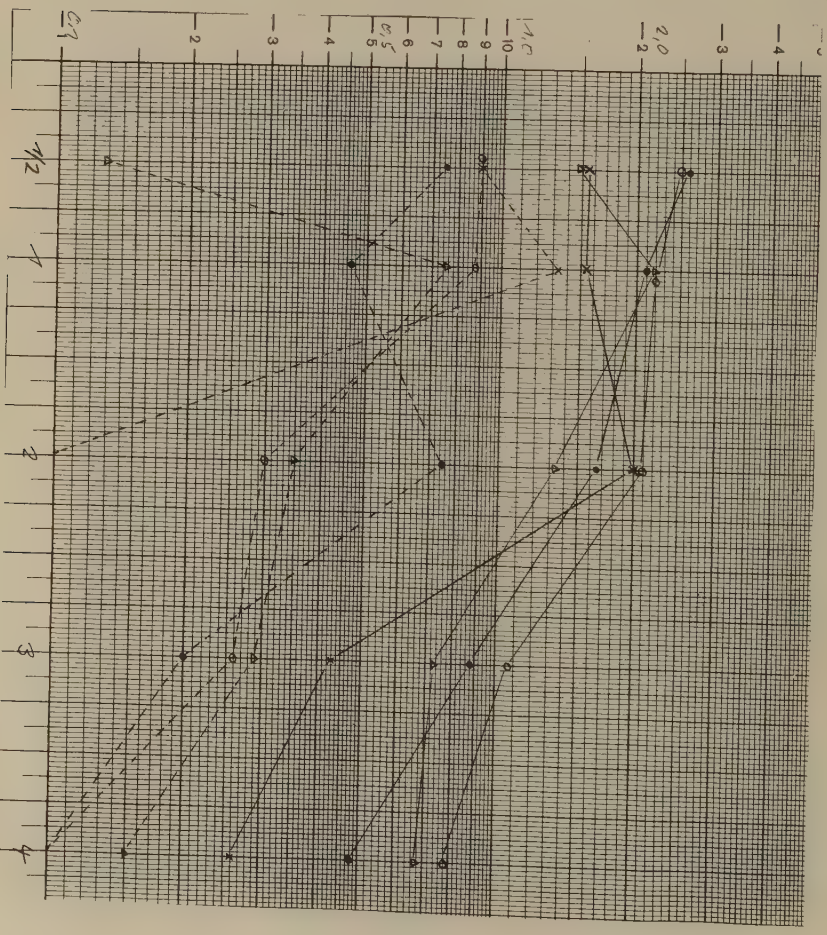


Abb. 7

Urinspiegel nach 200 000 E Penicillin V-Kalium

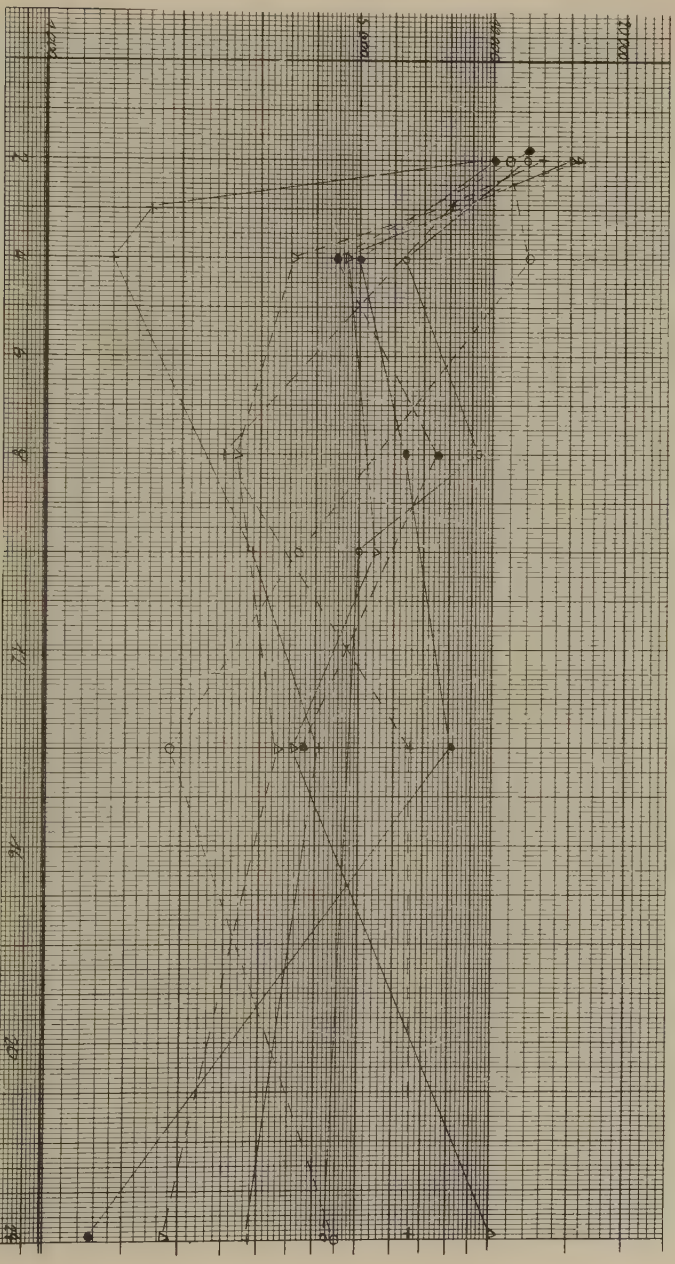


Abb. 8

Urinspiegel nach 200 000 E Propicillin

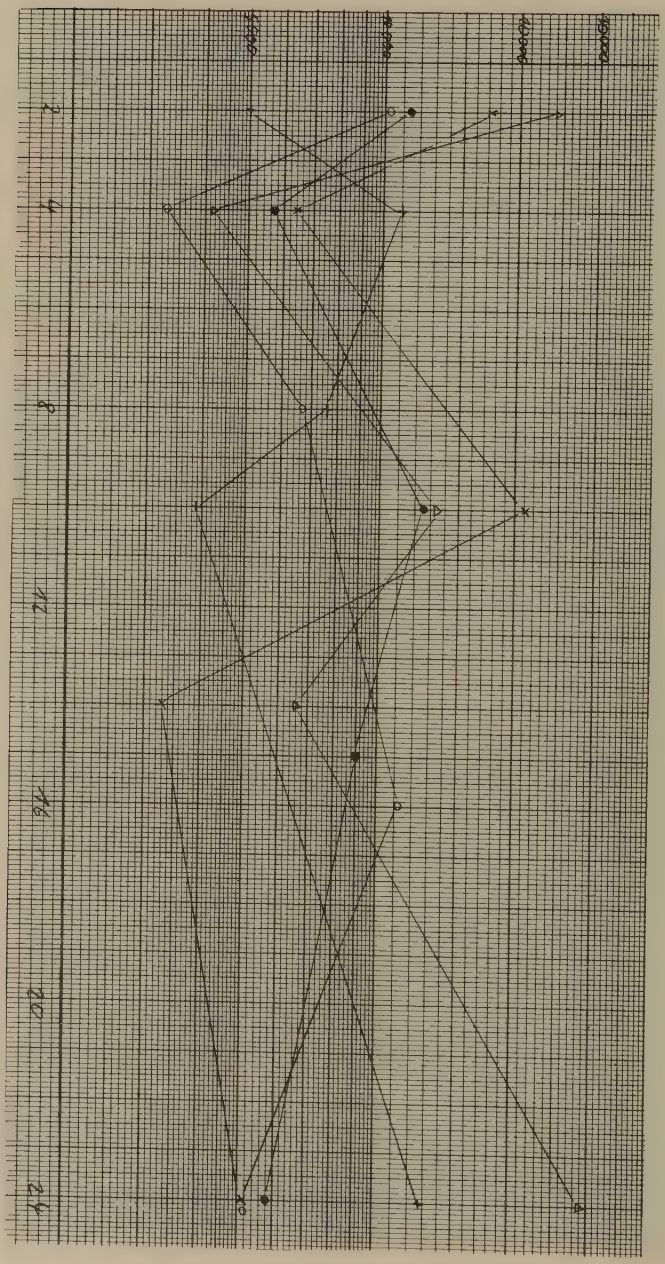


Abb. 9

Tagesprofile (Serum) nach 3 x 200 000 E Propicillin
x Einnahmezeiten

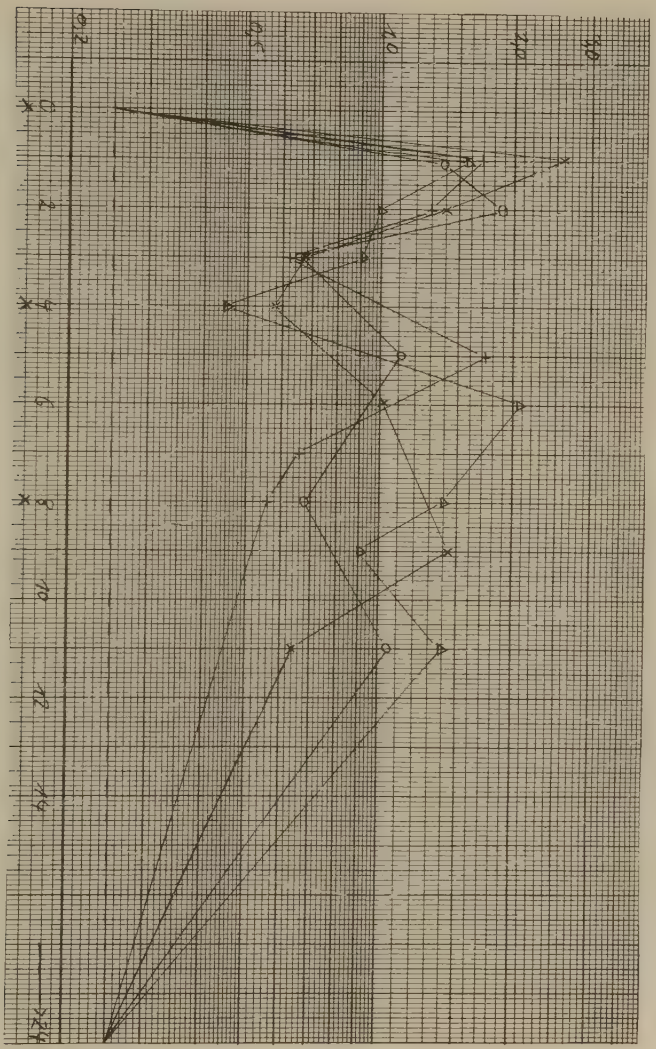


Abb. 10

Tagesprofile (Urin) nach 3 x 200 000 E Propicillin

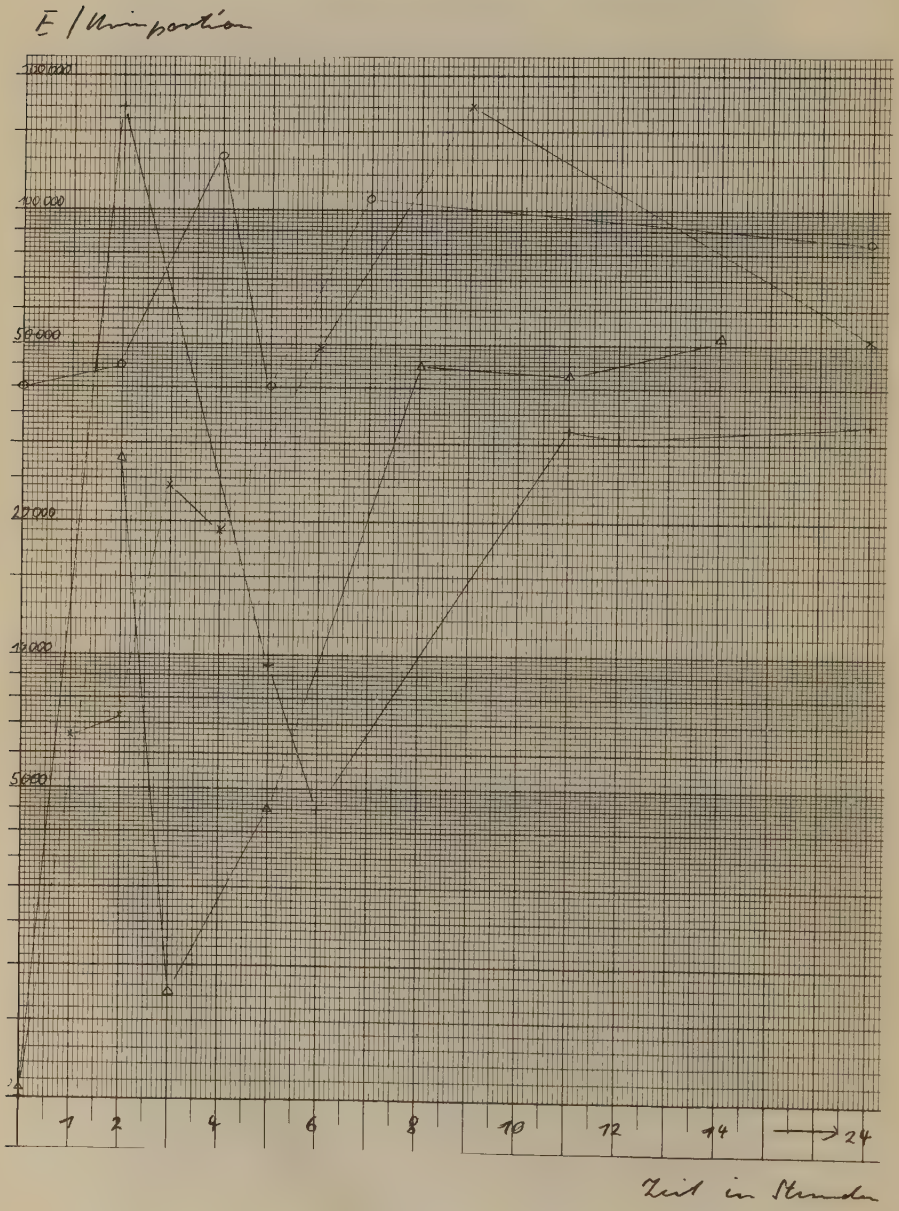


Tabelle 1

Serumwerte nach einmaliger oraler Verabreichung von 200 000 E Phenethicillin

Proband	1/2	1	2	3	4	Stunden
1	0,31	0,56	0,54	0,23	ø	E/ml
2	0,8	0,77	0,43	0,19	ø	
3	0,35	0,85	o/	ø	ø	
4	0,23	0,92	0,94	0,39	ø	
5	0,5	0,35	0,25	ø	ø	
6	0,82	0,87	0,37	0,17	ø	
7	2,06	2,02	0,96	0,45	0,12	
8	2,77	1,95	0,55	0,33	ø	
9	1,15	0,93	0,4	ø	ø	
10	0,9	1,0	0,46	0,14	ø	
11	0,62	1,22	0,37	ø	ø	
12	0,39	1,28	0,56	0,26	ø	
13	0,12	0,79	0,5	0,17	ø	
Mittel-werte:	0,85	1,04	0,49	0,18		E/ml

Tabelle 2

Serumwerte nach einmaliger oraler Verabreichung von 200 000 E Penicillin V-Kalium

Proband	1/2	1	2	3	4	Stunden
1	1,8	1,3	0,66	0,29	ø	E/ml Serum
2	1,49	0,96	0,34	0,05	ø	
3	0,94	1,14	0,53	0,17	ø	
4	0,49	0,87	0,6	0,19	ø	
5	0,92	1,49	0,44	0,24	ø	
6	0,19	0,27	ø	ø	ø	
7	1,5	0,93	0,38	0,11	ø	
8	0,4	0,48	0,77	0,34	ø	
9	0,9	0,89	0,3	0,26	ø	
10	0,13	0,76	0,35	0,29	0,15	
11	0,9	1,33	0,1	0,03	ø	
12	0,86	1,5	0,06	0,06	ø	
13	0,75	0,46	0,75	0,2	ø	
14	1,72	0,4	0,66	0,16	ø	
15	0,43	0,29	0,17	0,27	0,06	
16	0,93	0,63	0,28	0,08	ø	
17	1,13	0,3	0,18	0,11	ø	
Mittelwerte:	0,91	0,82	0,38	0,17		

Tabelle 3

Serumwerte nach einmaliger oraler Verabreichung von 200 000 E Propicillin

Proband	1/2	1	2	3	4	Stunden
1	1,55	1,55	2,0	0,43	0,26	E/ml
2	2,60	2,10	1,65	o,88	0,48	
3	1,50	2,20	1,35	0,73	0,68	
4	2,50	2,20	2,10	1,08	0,78	
5	1,50	2,50	1,20	0,97	0,86	
6		2,90	1,35	0,72	ø	
7		0,82	1,0	0,92	0,8	
8	3,0	1,35	0,8	0,27	ø	
9	1,0	2,50	1,45	1,22	0,7	
10	1,2	2,40	1,60	0,98	0,40	
11	1,60	2,0	1,35	0,8	0,5	
Mittel-werte:	1,82	2,13	1,44	0,81	0,49	E/ml

Tabelle 4

Urin-ausscheidung nach 200 000 E Penicillin V-Kalium
(I = mit Urin, II = E i. mL, III = E i. Urinportion)

anden

2 Std.			3 Std.			4 Std.			8 Std.			10 Std.			14 Std.			24 Std.			E im Gesamturin	% der verabreichten Menge	Gesamtausscheidung in 24 Std. (mL)
I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III			
100	94	9400	50	35	1700	50	28	1400				70	42	2940	50	82	4100	150	19,5	2925	22 564	11	470 (?)
160	80	12800				150	43	6450	700	13,5	9450	250	20	5000				200	21,5	4300	38 000	19	1450
70	220	15400				80	59	4740				150	37	5550	80	45,5	3640	260	40	10400	39 710	20	540
150	135	20250				100	50	5000	220	30,2	6644				270	30,2	8154	150	8,6	1290	41 338	21	890
110	120	13200	105	78	8190				200	12,8	2560				270	25,2	6804	320	27,2	8704	37 538	19	1000
80	140	11200				150	83	12450				170	19,5	3315	100	19,2	1920	280	16,1	4508	33 394	17	780
60	260	15600				60	56	3360	165	15,5	2560				200	17	3400	150	13	1950	26 870	13	470 (?)
80	155	12400				90	51	4590	190	40	7600				280	26,5	3710				28 300	14	640

mittel: 33 465 17

Tabelle 5

Urinausscheidung nach 200 000 E Propicillin
(I = mit Urin, II = E/mL, III = E/Urinportion)

Probanden	2 Std.			4 Std.			8 Std.			10 Std.			14 Std.			24 Std.			E im Gesamturin	% der verabreichten Menge	Gesamturinausscheidung in 24 Std. (ml Urin)
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III			
1	60	240	14400	80	120	9600										120	210	25200	44 200	25	260 (?)
2	45	240	10800	45	160	6400				180	120	21600	50	66	3300	130	39	5070	47 170	24	450
3	32	360	11520	25	230	5750				140	92	12880	150	60	9000	200	29	5800	44 950	22	550
4	58	420	24360	37	115	4255				370	64	23680	80	84	6720	250	105	29400	78 415	39	825
5	110	94	10340	35	94	3290	150	45	6750				300	38	11400	100	52	5200	36 980	18	700
6	60	84	5040	150	76	11400	120	64	7650	90	57	3990				350	36,5	12775	40 885	20	750
																			Mittel:	49 600	24

Tabelle 6

Urinausscheidung nach einmaliger oraler Verabreichung von 200 000 E Penicillin V-Kalium

Proband	In den ersten 4 Std. E	In den ersten 4 Std. %-Anteil der insges. ausgeschiedenen Menge	Von der 4. bis 24. Std. E	Von der 4. bis 24. Std. %-Anteil der insges. ausgeschiedenen Menge
1	12 550	55,7	9 965	44,2
2	19 250	50,7	18 750	49,3
3	20 120	50,6	19 590	49,5
4	25 250	61,0	16 088	39,0
5	21 390	57,0	16 148	43,0
6	23 650	70,0	9 743	39,0
7	18 960	70,5	7 910	29,3
8	16 990	60,1	11 310	39,9
Mittel:	19 770	59,3	13 688	40,7

Tabelle 7

Urinausscheidung nach einmaliger oraler Verabreichung von 200 000 E Propicillin

Proband	In den ersten 4 Std. E	%-Anteil der insges. ausgeschiedenen Menge	Von der 4. bis 24. Std. E	%-Anteil der insges. ausgeschiedenen Menge
1	24 000	48,7	25 200	51,2
2	17 200	36,4	29 970	63,5
3	17270	38,4	27 680	61,4
4	28 615	36,5	49 800	63,5
5	13 630	36,8	23 350	63,1
6	16 440	40,445	24 445	59,7
Mittel:	19 526	39,5	30 074	60,5

Tabelle 8

Tonsillengewebs- und Serumspiegel nach intramuskulärer Verabreichung von Penicillin G

	E/ml Tons.-eluat	E/ml Serum	%-Anteil in den Tons.	E Pen.G präop. Dosis	Bemerkungen (Alter, Erkrankung, Vorbehandlung, Tons.-Gewicht)
1	0,46	1,4	32	2x200 000	12 J., Chron. Tons., seit 1 Wo. 1x200 000 E(?)oral, TG= 2,4
2	0,38	1,25	30	2x600 000	25 J., chron. Tons., TG=2,2
3	2,4	6,4	37	2x1 Mill.	16 J., chron. Tons., TG=3,0
4	0,78	1,6	48	2x1 Mill.	35 J., chron. Tons., TG=2,8
5	0,58	2,8	21	2x1 Mill.	24 J., chron. Tons., TG=2,7
6	0,62	2,8	23	2x1 Mill.	28 J., chron. Tons., TG=2,1
7	0,22	0,39	56	2x800 000	31 J., chron. Tons., erhöhterAST, seit 1/2 J. 3x1 Baycillin, TG=3,1
8	0,24	0,32	75	2x600 000	5 J., hyperplastische Tonsillen, TG=1,9
9	0,7	2,5	28	2x1 Mill.	26 J., rezidivierende Anginen, TG=2,6
10	ø	0,4	0	2x600 000	7 J., hyperplast. Tons., TG=3,9
11	0,28	1,1	25	2x400 000	12 J., Polyarthritis rheu. präoperativ behandelt mit Baycillin, TG=3,2
12	1,56	7,1	22	1x400 000	2 J., septische Allergose, seit 2 Mon. 3x200 000 E Phenethicillin, TG=1,5
13	0,74	2,4	31	2x1 Mill.	27 J., Polymyositis, seit 1 Mon. 3x400 000 E Pen.-V-Kalium, TG=1,9
14	0,86	7,0	12	2x1 Mill.	5 J., Extraduralabszeß, seit 14 Tg. 4x200 000 E Pen.V-Kalium, TG=2,6
15	0,3	1,7	17	2x1 Mill.	25 J., chron. Tons., TG=3,3

Fortsetzung Tabelle 8

	E/ml Tons.-Eluat	E/ml Serum	%-Anteil in den Tons.	E Pen.G präop. Dosis	Bemerkungen
16	0,24	1,9	13	2xl Mill.	20 J., chron. Tons. TG=3,4
17	0,52	0,64	81	2x600 000	6 J., hyperplastische Tonsillen, TG=2,6
18	0,48	3,9	12	2x800 000	10 j., Chorea minor, seit 1 Mon. 3x200000 E Ispenoral, TG=2,0
19	0,48	4,8	10	2x600 000	6 J., chron. Tons., TG=2,3
20	2,0	7,4	27	2x600 000	4 J., chron. Tons., TG=3,2
21	1,76	4,7	37	2x600 000	4 J., chron. Tons., TG=3,6
22	0,72	3,0	24	2xl Mill.	23 J., chron. Tons., TG=2,3
23	0,84	4,9	17	2x400 000	2 J., chron. Tons., TG=3,4
24	2,0	4,4	45	2x400 000	2 J., chron. Tons., TG=1,7
25	0,86	2,9	29	2x300 000	8 J., chron. Tons., TG=3,6
26	0,84	2,9	28	2x300 000	7 J., rezidivierende Anginen, TG=3,0
27	0,46	2,4	19	2x200 000	4 J, chron. Tons., TG=2,3
28	2,8	6,2	45	2x600 000	6 J., chron. Tons., Iridocyclitis, TG=2,1
Mittel:	0,86	3,18	30 %		

Tabelle 9

Tonsillengewebs- und Serumspiegel nach Verabreichung von Propicilllin

Proband	E/ml Tons.-Eluat	E/ml Serum	%-Anteil im Tons.-Gewebe
1	0,4	0,58	68
2	0,7	0,96	72
3	0,44	0,86	51
4	0,52	0,64	81
5	0,78	0,88	88
Mittel:	0,57	0,78	72 %

Tabelle 10

Eigenschaften der Penicilline (nach AUHAGEN und WALTER (4))

Penicilline	Phenoxymethyl-P.=Pen.V biosynthetisch	Phenethicillin halbsynthet.	Propicillin halbsynthet.
Summenformeln u.Mol.Gew.	$C_{16}H_{18}O_5N_2S$ 350,41	$C_{17}H_{19}O_5N_2SK$ 402,53	$C_{18}H_{21}O_5N_2SK$ 416,55
1. Einh.pro mg 2. 1000 E=mg	1699 0,589	1479 0,676	1429 0,700
Säurestabilität	+++/++++	+++	+++
EW-Bindung b. 2-4 γ/ml u.37°	55%	70%	80-85%
Penicillinase-Stabilität	-	+	++
Indukt.d.Penicillinase-Bildung	+	+/++	++
Resorption n. oraler Gabe in relat.Maß	1	2	(2-)4
Ausscheidung i.Urin in % d. gegeb.Menge	20-30%	30-35%	30-35%

Zusammenfassung

Die Vorteile der Rezidivprophylaxe des akuten rheumatischen Fiebers mit oral anwendbaren Penicillinen im allgemeinen und Propicillin im besonderen gegenüber Benzathinpenicillin intramuskulär werden dargelegt.

Mit Hilfe von Penicillin-Spiegel-Untersuchungen in Serum, Urin und Tonsillengewebe nach Verabreichung von verschiedenen Oral-Penicillinen wird gezeigt, daß die bisher angewandte Dosierung häufig zu niedrig war.

Als das beste oral anwendbare Penicillin erweist sich das Propicillin, mit dem hohe Serum- und Gewebespiegel zu erreichen sind. Die Serumspiegel liegen bedeutend höher als nach Verabreichung der gleichen Dosis Penicillin-V-Kalium oder Phenethicillin. Es wird eine tägliche Dosierung von viermal 200 000 E Propicillin und vier- bis fünfmal 200 000 E Penicillin-V-Kalium bzw. Phenethicillin empfohlen, wobei die letzte Dosis jeweils möglichst am späten Abend eingenommen werden soll.

Die renale Ausscheidung von Penicillin-V-Kalium und Propicillin ist unterschiedlich. Propicillin wird in den ersten vier Stunden nach Applikation langsam ausgeschieden, der größte Anteil der insgesamt ausgeschiedenen Menge findet sich von der 4. bis zur 24. Stunde. Bei Penicillin-V-Kalium liegen die Verhältnisse umgekehrt.

Sowohl mit Penicillin G intramuskulär als auch mit Propicillin oral werden im Tonsillengewebe therapeutisch wirksame Spiegel erreicht. Die Penicillinkonzentration im Tonsillengewebe nach Penicillin G und Propicillin liegen annähernd in der gleichen Größenordnung. Bezogen auf den Serumspiegel jedoch, finden sich nach Penicillin G nur rund 30 %, nach Propicillin rund 70 % der im Serum gemessenen Penicillinspiegel.

Regeln für eine allgemeine Rezidivprophylaxe werden aufgestellt.

Literaturverzeichnis

1. Albam, B., J.A. Epstein, A.R. Feinstein, J.B. Gavrin, S. Jonas, E. Kleinberg, R. Simpson, M. Spagnuolo, G.H. Stollermann, A. Taranta, E. Tursky, H.F. Wood
   Rheumatic Fever in Children and Adolescents.
   A Long-term Epidemiologic Study of Subsequent Prophylaxis, Streptococcol Infections And Clinical Sequelae.
   Ann.Int.Med. 60 suppl. 5 p. 124 (1964)
2. Albert, M., E. Thiele
   Erfahrungen mit der Karditis-Rezidiv-Prophylaxe im Erwachsenenalter.
   Internat. Symposion Mai 66 Schloß Reinhardsbrunn: Das akute rheumat. Fieber. Aktivitätsdiagnostik und Rezidivprophylaxe.
3. Auhagen, E., Ch. Gloxhuber, G.Hecht, Th. Knott, E. Rauenbusch, J. Schwartz, J. Schmid, W. Scholtan und A. M. Walter
   Propicillin - Baycillin
   Arzneimittelforschung (Drug Res.) 12, 731 - 770 (1962)
4. Auhagen, E., Walter, A.M.
   Halbsynthetische Penicilline
   Arzneimittelforschung 12, 733 - 735 (1962)
5. Behrend, T.
   Die Therapie der akuten Polyarthritis
   Internist 8, 239 - 245 (67)
6. Behrend, T., H. Behrend, M. Wilkens
   Probleme der Rezidivprophylaxe.
   Internat. Symposion Mai 66 Schloß Reinhardsbrunn: Das akute rheumat. Fieber. Aktivitätsdiagnostik und Rezidivprophylaxe.
7. Brown, et al.
   zitiert nach 3
8. Bywaters, E.G.L.
   Brit. med. J. 1965 1, 1655 - 1657
9. Colli, A., H.W. Rautenburg, L. Sänger, H. Spiess
   Untersuchungen über die Langzeitbehandlung (Rezidivprophylaxe) des rheumat. Fiebers im Kindesalter.
   Dtsch. Med. Wschr. 89, 2137 - 2140 (1964)
10. Grove and Randall
    Assay methods of antibiotics.

11. Heidelmann, G. — Entwicklung u. derzeitiger Stand der Rezidivprophylaxe des akuten rheumat. Fiebers.
Internat. Symposion Mai 1966 Schloß Reinhardsbrunn: Das akute rheumat. Fieber. Aktivitätsdiagnostik und Rezidivprophylaxe.

12. Johnson, E.E. and G.H. Stollermann — Rheumatic recurrences in patiens nor receiving continuous prophylaxis.
J. Amer. Med. Ass. 19o, 4o7 (1964)

13. Lange, A. — Individuell unterschiedliche Resorption oral verabreichter Penicilline.
Arzneim.-Forsch. 9, 64 - 68 (1959)

14. Loeber, F., Eichlseder, W., Stumpf,D. — 5 Jhr. Rezidivprophylaxe des rheumat. Fiebers im Kinderkrankenhaus München-Schwabing.
MUnch. Med. Wschr. 1o2, 1915 - 192o (196o).

15. Loeber, F., Eichlseder, W. Stumpf, D. — Weitere Ergebnisse der Rezidivprophylaxe des rheumat. Fiebers im Kinderkrankenhaus München-Schwabing.
Mschr. f. Kinderheilk. Bd. 11o, H. 6, 315 - 318 (1962).

17. Naumann, P. — Propicillin. In-vivo-Wirkstoffspiegel u. antibakterielle Aktivität im Vergleich zu Penicillin-V.
Arzneim. Forsch. 12, 77o - 776 (1962).

18. Prevention of Rheumatic. Fever
Second Report of the Export Committee on Rheumatic Diceases.

Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser. 126
27 (1957)

19. Scholtan, W., J. Schmid — Die Bindung der Penicilline an die Eiweißkörper des Serums u. des Gewebes. Arzneim.-Forsch. 12, 741 - 75o (1962).

2o. Stollermann, G.H. — Die Behandlung und Überwachung des Rheumafiebers. Acta rheum. Documenta Geigy, Basel, No. 17 (196o).

21. Taranta, A., A.R. Feinstein, H.F. Wood, R. Simpson — Relationsship of rheumatic fever recurrence rate per streptococcal infection to clinical feature of the pat. Atti del 1o. Congr. della Laga Internat. contro il Rheumation Rom 1961, vol. 2, p. 122.

LEBENSLAUF

Am 21.2.1940 wurde ich als viertes von sieben Kindern des Pfarrers Julius Cronenberg und seiner Ehefrau Dorothea, geb. Giel, in Usingen/Hessen geboren.
Von 1946 bis 1951 besuchte ich die Volksschule in Brandoberndorf/Krs. Wetzlar, von 1951 bis 1960 das Gymnasium für Mädchen in Giessen, wo ich am 23.2.1960 die Reifeprüfung ablegte.
Im Sommer-Semester 1960 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Philipps-Universität in Marburg und bestand hier im März 1961 das Vorphysikum, im Oktober 1962 das Physikum. Zum 7. Semester immatrikulierte ich mich an der Universität Freiburg, kehrte jedoch zum Winter-Semester 1963/64 nach Marburg zurück. Hier legte ich im Februar 1966 das medizinische Staatsexamen ab.
Während der Medizinalassistenten-Zeit war ich in der Medizinischen Poliklinik, der Orthopädischen Klinik, der Chirurgischen Klinik, der Klinik für Kinder-und Jugendpsychiatrie in Marburg sowie dem Städtischen Krankenhaus Überlingen tätig.

Meine akademischen Lehrer waren

die Herren Professoren und Dozenten:

In Marburg:

Bücher, Dimroth, Drawert, Gedigk, Hensel, Huber, Lang, Mahr, Marx, Niessing, Overbeck, Petry, Rodeck, Seidel, Siegert, Schmid, Schölmerich, Schwaiger, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle,

In Freiburg:

Bätzner, Büchner, Creutzfeld, Giertz, Haas, Hahn, Heilmeyer, Hummel, Krauß, Lorenz, Rehm, Schirrmeister, Stutz, Wimhöfer,

In Marburg:

Beckmann, Behrend, Berendes, Braun-Falco, Cleve, Deicher, Dölle, Hardewig, Hartmann, Hildebrandt, Jacob, Knauff, Korb, Krönke, Kurz, Linneweh,Martini, Neubauer, Oehmig, Petzoldt, Poetschke, Salfeld, Sauer, Straub, Streicher, Schiff, Schleyer, Schürmann,

Zum Schluß der Arbeit möchte ich Frau Doz. Dr. Behrend für das Thema der Arbeit und die ständige Unterstützung danken.
Dank auch Frau Dr. Jancik aus der Medizinischen Poliklinik, die mir mit wertvollen Ratschlägen weiterhalf.

Die für die Gewebsspiegeluntersuchungen notwendigen Tonsillen wurden von Herrn Prof. Dr. Berendes und Herrn Dr. Hefter, Hals-Nasen-Ohren-Klinik Marburg, und Herrn Dr. Schwechenhiex, Marburg, zur Verfügung gestellt. Auch ihnen danke ich.